

CLONIDINI HYDROCHLORIDUM KLONIDYNY CHLOROWODOREK

Clonidine hydrochloride, Clonidine (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: 2-(2,6-Dichlorofenyl)aminoimidazolina, chlorowodorek



$C_9H_{10}Cl_3N_3$

m.cz. 266,56

Zawartość chlorowodoru klonidyny, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 98,5% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność. Substancja łatwo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD.

pH roztworu substancji o stężeniu 5 mg/ml od 4,5 do 6,0 (str. 58^{II}).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierający 30 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 400 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 271 nm i ok. 279 nm (str. 92^{II}).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką III (str. 93^{II}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,2 g substancji w 1 ml wody, przesączyć i do przesączu dodawać kroplami nasycony roztwór wodorowęglanu sodu OD do wytrącenia się osadu. Osad odsączyć, przemyć wodą do odczynu obojętnego (papierek uniwersalny) i wysuszyć w temp. 50°C; temp. topnienia osadu od 140°C do 144°C (str. 53^I).

2. Substancja wykazuje reakcję (I) na chlorki (str. 36^I).

Czystość

1. Roztwór 0,2 g substancji w 10 ml wody powinien być przezroczysty (str. 60^{II}) i bezbarwny (metoda II) (str. 61^I).

2. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 10 µg/g; do wykonania próby metodą III użyć 1,0 g substancji (str. 42^{II}).

3. Strata masy po suszeniu nie większa niż 0,5% (str. 63^{II}).

4. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39^{II}).

5. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{II}).

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: woda – butan-1-ol OD – kwas octowy (1,05 kg/l) OD (5:4:1); rozpuszczalniki wytrząsnąć, po rozdeleniu się warstw używać przesączonej warstwy górnej.

Nanieść po 5 µl metanolowych roztworów substancji o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór A) i 50 µg/ml (roztwór A₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej, wywołać odczynnikiem Dragendorffa OD i ponownie po upływie 1 h,

takim samym odczynnikiem, a następnie roztworem azotynu sodu (50 g/l) OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu A₁ (0,5%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 30 ml bezwodnika kwasu octowego OD, ogrzać, ochłodzić, dodać 0,1 ml roztworu zieleni brylantowej OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do żółtego zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90^I).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 26,66 mg chlorowodoru klonidyny ($C_9H_{10}Cl_3N_3$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Hipotensyjne. *w jaskrze.

Dawki zwykle stosowane Jednorazowa Dobowa

Doustnie 0,075 mg 0,15 mg – 0,6 mg

*Zewnętrznie

(krople do oczu) 0,125%; 0,25%; 0,5%

Dawki maksymalne

Doustnie 0,15 mg 0,9 mg

*Zewnętrznie

(krople do oczu) 0,125%; 0,25%; 0,5%

01/2005:0477

CLONIDINE HYDROCHLORIDE**Clonidini hydrochloridum** $C_9H_{10}Cl_3N_3$ M_r 266.6**DEFINITION**

Clonidine hydrochloride contains not less than 98.5 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of 2,6-dichloro-*N*-(imidazolidin-2-ylidene)aniline, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS

A white or almost white, crystalline powder, soluble in water and in ethanol.

IDENTIFICATION

First identification: B, D.

Second identification: A, C, D.

- A. Dissolve 30.0 mg in 0.01 *M* hydrochloric acid and dilute to 100.0 ml with the same acid. Examined between 245 nm and 350 nm (2.2.25), the solution shows two absorption maxima, at 272 nm and at 279 nm, and a point of inflexion at 265 nm. The specific absorbances at the maxima are about 18 and about 16, respectively.
- B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with clonidine hydrochloride CRS.
- C. Examine the chromatograms obtained in the test for related substances. The principal spot in the chromatogram obtained with test solution (b) is similar in position, colour and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution (a).
- D. It gives reaction (a) of chlorides (2.3.1).

TESTS

Solution S. Dissolve 1.25 g in carbon dioxide-free water *R* and dilute to 25 ml with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution Y₇ (2.2.2, Method II).

pH (2.2.3). The pH of solution S is 4.0 to 5.0.

Related substances. Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using silica gel *G R* as the coating substance.

Test solution (a). Dissolve 0.1 g of the substance to be examined in methanol *R* and dilute to 10 ml with the same solvent.

Test solution (b). Dilute 1 ml of test solution (a) to 10 ml with methanol *R*.

Reference solution (a). Dissolve 10 mg of clonidine hydrochloride CRS in methanol *R* and dilute to 10 ml with the same solvent.

Reference solution (b). Dilute 1 ml of test solution (a) to 10 ml with methanol *R*. Dilute 5 ml of this solution to 100 ml with methanol *R*.

Apply to the plate 10 µl of each solution. Shake a mixture of 10 volumes of glacial acetic acid *R*, 40 volumes of butanol *R* and 50 volumes of water *R*. Allow to separate. Filter the upper layer and use the filtrate as the mobile phase. Develop

over a path of 15 cm. Allow the plate to dry in air and spray with potassium iodobismuthate solution *R2*. Allow the plate to dry in air for 1 h, spray again with potassium iodobismuthate solution *R2* and then immediately spray with a 50 g/l solution of sodium nitrite *R*. Any spot in the chromatogram obtained with test solution (a), apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent).

Loss on drying (2.2.32). Not more than 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 100 °C to 105 °C.

Sulphated ash (2.4.14). Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.200 g in 70 ml of alcohol *R*. Titrate with 0.1 *M* ethanolic sodium hydroxide determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 ml of 0.1 *M* sodium hydroxide is equivalent to 26.66 mg of $C_9H_{10}Cl_3N_3$.

się za istotne parametry kontroli jednej lub więcej funkcji substancji stosowanej jako substancja pomocnicza (patrz rozdział 5.15). Niektóre właściwości podane w części „Właściwości funkcjonalne” mogą również znajdować się w części obowiązującej monografii, stanowiąc tym samym obowiązujące kryteria jakości. W takim przypadku, w części „Właściwości funkcjonalne” zamieszczone jest odniesienie do badań podanych w części obowiązującej. Kontrola właściwości funkcjonalnych może mieć znaczenie dla jakości produktu leczniczego przez poprawę powtarzalności procesu wytwarzania oraz właściwości produktu leczniczego w czasie stosowania. Jeżeli metody kontroli są podane, uznaje się je za odpowiednie do danego celu, lecz inne metody mogą być również stosowane. Jeżeli podane są wyniki badania danej cechy, musi być wskazana metoda badania.

Następujące właściwości mogą być istotne dla metylocelulozy używanej jako substancja wiążąca, zwiększająca lepkość lub błotwórcza.

Lepkość: patrz „Badania”.

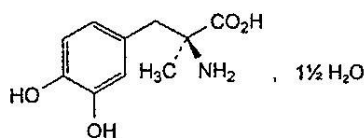
Stopień podstawienia: patrz „Zawartość”.

01/2017:0045

METHYLDOPUM

Metylodopa

Methyldopa; Méthyldopa



$C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$
[41372-08-1]

m.cz. 238,2

DEFINICJA

Kwas (2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroksyfenilo)-2-metylopropa-nowy, półtorawodny (L-metylodopa półtorawodna).

Zawartość: od 99,0% do 101,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub żółtawobiały, krystaliczny proszek lub bezbarwne lub prawie bezbarwne kryształy.

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, bardzo trudno rozpuszczalna w etanolu (96%). Substancja łatwo rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach nieorganicznych.

TOŻSAMOŚĆ

Wykonać badania A, B lub badania A, C.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: metyldopa CSP.

B. Czystość enancjomeryczna (patrz „Badania”).

C. Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od -28,0 do -25,0.

Rozpuścić ilość substancji badanej odpowiadającą 2,20 g bezwodnej substancji w roztworze chlorku glinu OD i uzupełnić takim samym roztworem do 50,0 mL.

BADANIA

Wygląd roztworu. Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w kwasie solnym (1 mol/L) RM i uzupełnić takim samym roztupczalnikiem do 25 mL. Zabarwienie roztworu nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BZ₆ lub B₆ (2.2.2, metoda II).

Kwasowość. Rozpuścić, ogrzewając, 1,0 g substancji badanej w 100 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla OD. Dodać

0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD. Do otrzymania czy-stego, żółtego zabarwienia wskaźnika zużywa się nie więcej niż 0,5 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM.

Absorbancja (2.2.25).

Roztwór badany. Rozpuścić 40,0 mg substancji badanej w kwasie solnym (0,1 mol/L) RM i uzupełnić takim samym kwa-sem do 100,0 mL. Uzupełnić 10,0 mL roztworu kwasem solnym (0,1 mol/L) RM do 100,0 mL.

Zakres widma: 230–350 nm.

Maksimum absorpcji: przy 280 nm.

Absorbancja właściwa w maksimum absorpcji: od 122 do 137 (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

Czystość enancjomeryczna. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 5,0 mL roztworu bada-nego fazą ruchomą do 20,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 2 mg racemicznej mety-lodopy CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 3,9 mm;
- faza nieruchoma: kulisty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm).

Faza ruchoma: rozpuścić oddzielnie 0,200 g octanu miedzi(II) OD i 0,387 g N,N-dimetylo-L-feniloalaniny OD w wodzie OD; zmieszać 2 roztwory i doprowadzić natychmiast kwasem oc-towym OD do pH 4,3; dodać 50 mL metanolu OD i uzupełnić wodą OD do 1000 mL; zmieszać i przesaczyć.

Równoważyć kolumnę ok. 2 h fazą ruchomą.

Jeżeli to konieczne, zmniejszyć stężenie metanolu OD tak, aby pik odpowiadający D-metylodopie był wyraźnie oddzielony od ujemnego piku układu, który występuje przy ok. 6 min.

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 280 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji L-metylodopy.

Retencja względna w porównaniu z L-metylodopą (czas re-tencji = ok. 14 min): D-metylodopa = ok. 0,7.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 5,0 pomiędzy pikami D-metylo-dopy i L-metylodopy.

Wartość graniczna:

- D-metylodopa (zanieczyszczenie D): nie więcej niż powierzch-nia piku głównego na chromatogramie roztworu porównaw-czego (a) (0,5%).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem.

Roztwór badany. Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w kwasie solnym (0,1 mol/L) RM i uzupełnić takim samym kwasem do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badane-go kwasem solnym (0,1 mol/L) RM do 50,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu kwasem solnym (0,1 mol/L) RM do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić zawartość fiołki z mety-lodopą do przydatności układu CSP (zawierającą zanieczyszcze-nia A, B i C) w 1,0 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: kulisty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami diizobutyloktadecylosililowymi OD (5 µm), wiel-kość porów 8 nm.

Faza ruchoma: metanol OD, roztwór buforowy fosforanowy (0,1 mol/L) o pH 3,0 OD (15:85 V/V).

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 280 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 6-krotność czasu retencji metyldodopy.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, B i C użyć chromatogramu dostarczonego z metylodopą do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z metylodopą (czas retencji = ok. 5 min): zanieczyszczenie A = ok. 1,9; zanieczyszczenie B = ok. 4,3; zanieczyszczenie C = ok. 4,9.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- **rozdzielczość:** nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami zanieczyszczeń B i C.

Wartości graniczne:

- **współczynniki korekcyjne:** dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie B = 2,6; zanieczyszczenie C = 1,3;
- **zanieczyszczenia A, B, C:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,15%);
- **zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%);
- **suma zanieczyszczeń:** nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- **wartość graniczna pominięcia:** 0,3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,03%).

Woda (2.5.12): od 10,0% do 13,0%; do wykonania badania użyć 0,20 g substancji badanej.

Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,180 g substancji badanej, ogrzewając jeżeli to konieczne, w 50 mL lodowatego kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

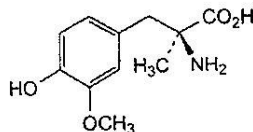
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 21,12 mg bezwodnej metylodopy ($C_{10}H_{13}NO_4$).

PRZECHOWYWANIE

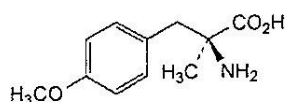
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

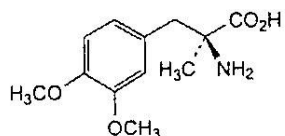
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D.



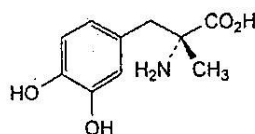
A. kwas (2S)-2-amino-3-(4-hydroksy-3-metoksyfenylo)-2-metylopropanowy (3-metoksymetylodopa),



B. kwas (2S)-2-amino-3-(4-metoksyfenylo)-2-metylopropanowy,



C. kwas (2S)-2-amino-3-(3,4-dimetoksyfenylo)-2-metylopropanowy,



D. kwas (2R)-2-amino-3-(3,4-dihydroksyfenylo)-2-metylopropanowy (D-metylodopa).

01/2017:0932

METHYLENI CHLORIDUM

Metylenu chlorek

Methylene chloride; Méthylène (chlorure de)

CH_2Cl_2
[75-09-2]

m.cz. 84,9

DEFINICJA

Dichlorometan.

Substancja może zawierać nie więcej niż 2,0% (V/V) bezwodnego etanolu i/lub nie więcej niż 0,03% (V/V) 2-metylobut-2-enu jako substancje stabilizujące.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: przezroczysta, bezbarwna, lotna ciecz.

Rozpuszczalność: substancja dość trudno rozpuszczalna w wodzie, miesza się z etanolem (96%).

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, C.

Tożsamość druga: A, D, E.

A. Gęstość względna (patrz „Badania”).

B. Współczynnik załamania światła (patrz „Badania”).

C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: cienkie warstwy.

Porównanie: chlorek metylenu CSP.

D. Ogrzewać 2 mL substancji badanej z 2 g wodorotlenku potasu OD i 20 mL etanolu (96%) OD 30 min pod chłodnicą zwrotną. Pozostawić do ochłodzenia. Dodać 15 mL rozcieńczonego kwasu siarkowego OD i przesączyć. Do 1 mL przesączy dodać 1 mL roztworu soli sodowej kwasu chromatopowego OD (15 g/L), 2 mL wody OD i 8 mL kwasu siarkowego OD. Powstaje fioletowe zabarwienie.

E. 2 mL przesączy otrzymanego w badaniu D tożsamości wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

Wygląd. Substancja badana jest przezroczysta (2.2.1) i bezbarwna (2.2.2, metoda II).

Kwasowość. Do 50 mL metanolu OD uprzednio zobojętnionego przy użyciu 0,1 mL roztworu błękitu bromotymolowego OD1, dodać 50 g substancji badanej. Do zmiany zabarwienia wskaźnika na niebieskie zużywa się nie więcej niż 0,15 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM.

Gęstość względna (2.2.5): od 1,320 do 1,332.

Współczynnik załamania światła (2.2.6): od 1,423 do 1,425.

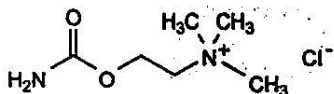
Etanol, 2-metylobut-2-en i lotne zanieczyszczenia. Chromatografia gazowa (2.2.28).

Roztwór badany. Substancja badana.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 100 µL tetrachlorku węgla OD (zanieczyszczenie A), 500 µL chloroformu OD (zanieczyszczenie B), 3,0 mL 2-metylobut-2-enu OD i 5,0 mL metanolu OD (zanieczyszczenie D) roztworem badanym do 100,0 mL.

CARBACHOLI CHLORIDUM KARBAMINOCHOLINY CHLOREK

Nazwa chemiczna: N-(2-Karbamoilooksyetylo)-N,N,N-trime-
tyloamoniowy chlorek



$C_6H_{15}ClN_2O_2$

m.cz. 182,65

Zawartość chlorku karbaminocholiny, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Białą, krystaliczny proszek o charakterystycznym zapachu.

Temperatura topnienia od 204°C do 207°C (str. 53¹).

Rozpuszczalność. Substancja rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD, praktycznie nie rozpuszcza się w eterze etylowym OD.

pH roztworu substancji o stężeniu 5 mg/ml od 6,0 do 7,0 (str. 58¹).

Widmo absorpcyjne

Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93¹¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 5 mg substancji w 5 ml wody, dodać 5 ml roztworu soli Reineckiego (30 g/l) OD i wytrząsać 1 min; wytrąca się czerwony osad, rozpuszczalny w acetonie OD.

2. Rozpuścić 0,5 g substancji w 10 ml etanolowego roztworu wodorotlenku potasu (100 g/l) OD i łagodnie ogrzewać 2 min do wytrącenia się białego osadu. Ciecz zdekantować, do osadu dodać 3 ml kwasu solnego (105 g/l) OD; wydzielają się pęcherzyki gazu.

3. Substancja wykazuje reakcje na chlorki (str. 37¹).

Czystość

1. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 20 µg/g; do wykonania próby metodą III użyć 0,5 g substancji (str. 42¹¹).

2. Strata masy po suszeniu w temp. 130°C nie większa niż 2,0% (str. 63¹¹).

3. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39¹¹).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji, rozpuścić w mieszaninie 10 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD z 10 ml roztworu octanu rtęci(II) OD, dodać 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepa próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90¹).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 18,27 mg chlorku karbaminocholiny ($C_6H_{15}ClN_2O_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Zwężające źrenice.

Dawki zwykle stosowane Jednorazowa Dobowa

Zewnętrznie (krople do oczu) 0,75%–3,0%

CARBACHOLI CHLORIDI GUTTAE OPHTHALMICAЕ

KROPLE DO OCZU Z CHLORKIEM KARBAMINOCHOLINY

Preparat jest jałowym roztworem chlorku karbaminocholiny ($C_6H_{15}ClN_2O_2$ – m.cz. 182,65), którego zawartość w preparacie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Ophthalmica* (str. 175¹).

Postać i właściwości. Bezbarwny lub prawie bezbarwny, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 5,0 do 7,0 (str. 58¹).

Tożsamość

Preparat rozcieńczyć wodą do uzyskania stężenia chlorku karbaminocholiny 1 mg/ml. Do 5 ml roztworu dodać 5 ml roztworu soli Reineckiego (30 g/l) OD i wytrząsać 1 min; wytrąca się czerwony osad, rozpuszczalny w acetonie OD.

Czystość

Zabarwienie preparatu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Ż 5 (metoda II) (str. 61¹).

Zawartość

Preparat rozcieńczyć wodą do uzyskania stężenia chlorku karbaminocholiny ok. 0,1 mg/ml. Przygotować roztwór substancji porównawczej chlorku karbaminocholiny OD o stężeniu 0,1 mg/ml.

Do 3 kolb miarowych poj. 50 ml odmierzyć kolejno po 2,0 ml rozcieńczonego preparatu, roztworu substancji porównawczej i wody (odnośnik). Następnie dodać po 1,0 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, mieszać, dodać po 4,0 ml roztworu podchlorynu sodu OD i mieszać. Po 15 min dodać po 2,0 ml roztworu fenolu (5 g/l) OD, mieszać i po 5 min dodać, mieszając, po 2,0 ml kwasu solnego (128 g/l) OD, 1,0 ml roztworu jodku potasu (3 g/l) OD, ponownie mieszać. Po 5 min dodać 3,0 ml roztworu skrobi OD, roztwór uzupełnić wodą do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworów w maksimum przy ok. 590 nm stosując odnośnik.

Obliczyć zawartość chlorku karbaminocholiny ($C_6H_{15}ClN_2O_2$) w preparacie.

Jałowość

Badanie wykonać wg monografii „Badanie jałowości” (str. 114¹).

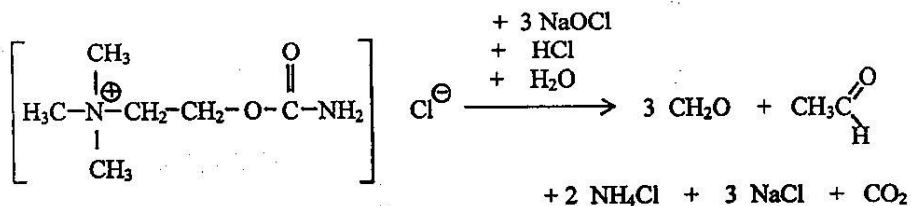
Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Zwężające źrenice.

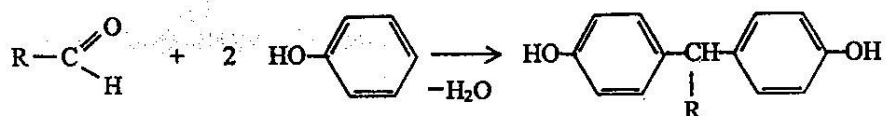
Dawki zwykle stosowane Jednorazowa Dobowa

Zewnętrznie 0,75%–3,0%

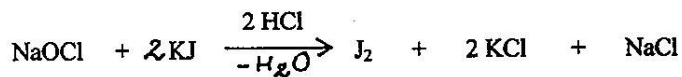
Cholina i jej pochodne reagują z utleniaczami w środowisku kwaśnym i zasadowym :



Aldehydy sprzęga się z fenolem, aby nie przeszkadzały w dalszym postępowaniu:



Nadmiar podchlorynu sodu reaguje z KJ:



Jod zabarwia skrobię; barwny roztwór poddaje się pomiarowi absorbancji.

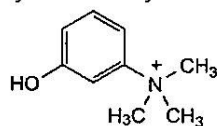
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

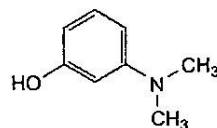
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: B.

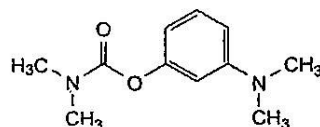
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych): A, C.



A. 3-hydroksy-N,N,N-trimetyloanilinium,



B. 3-(dimetyloamino)fenol,



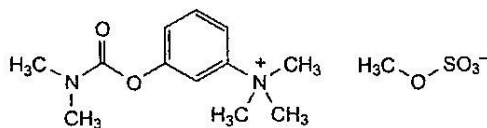
C. 3-(dimetyloamino)fenylu dimetylokarbaminian.

01/2015:0626

NEOSTIGMINI METILSULFAS

Neostygminy metyliarszan

Neostigmine metilsulfate; Néostigmine (métilsulfate de)



$C_{13}H_{22}N_2O_6S$
[51-60-5]

m.cz. 334,4

DEFINICJA

3-[(Dimetylokarbamilo)oksy]-N,N,N-trimetyloaniliniowy metyliarszan.

Zawartość: od 98,5% do 101,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy, higroskopijne.

Rozpuszczalność: substancja bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w etanolu (96%).

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, C.

Tożsamość druga: A, B, D, E.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 144°C do 149°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w nadfiolecie i świetle widzialnym (2.2.25).

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w kwasie siarkowym (0,5 mol/L) RM i uzupełnić takim samym kwasem do 100 mL.

Zakres widma: 230–350 nm.

Maksyma absorpcji: przy 261 nm i 267 nm.

Rozdzielczość (2.2.25): nie mniej niż 1,9 dla stosunku absorpcji.

Stosunek absorpcji: A_{267}/A_{261} = od 0,84 do 0,87.

C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: metyliarszan neostygminy CSP.

D. Do 50 mg substancji badanej dodać 0,4 g wodorotlenku potasu OD i 2 mL etanolu (96%) OD, i ogrzewać 3 min na łaźni wodnej, uzupełniając odparowany etanol (96%). Ochłodzić i dodać 2 mL wody OD oraz 2 mL roztworu kwasu diazobenzenosulfonowego OD1. Powstaje pomarańczowoczerwone zabarwienie.

E. Rozpuścić 0,1 g substancji badanej w 5 mL wody destylowanej OD i dodać 1 mL roztworu chlorku baru OD1. Nie wytrąca się osad. Dodać 2 mL kwasu solnego OD i ogrzewać 10 min w łaźni wodnej. Wytrąca się drobny, biały osad.

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 2,5 g substancji badanej w wodzie destylowanej OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1) i bezbarwny (2.2.2, metoda II).

Kwasowość lub zasadowość. Do 4,0 mL roztworu S dodać 6,0 mL wody OD i 0,1 mL roztworu fenolofaleiny OD1. Roztwór jest bezbarwny. Dodać 0,3 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM; roztwór staje się czerwony. Dodać 0,4 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM; roztwór odbarwia się. Dodać 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD; roztwór staje się czerwony lub żółtawoczerwony.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 4 mg 3-dimetyloaminofenolu OD (zanieczyszczenie B) w 50,0 mL fazy ruchomej. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą do 200,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić zawartość fiołki z neostygminy zanieczyszczeniem A CSP w 1,0 mL roztworu porównawczego (b).

Roztwór porównawczy (d). Zmieszać 1,0 mL fazy ruchomej i 1,0 mL roztworu porównawczego (a).

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,0 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi, związany na końcu, deaktywowany dla zasad OD (5 µm);
- temperatura: 30°C.

Faza ruchoma: do 710 mL roztworu diwodorofosforanu sodu OD (3,6 g/L), uprzednio doprowadzonego kwasem fosforowym OD do pH 3,2, dodać 4,3 g dodecyliarszanu sodu OD i 290 mL acetonitrylu OD1.

Szybkość przepływu: 1,6 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 220 nm.

Wprowadzenie: 50 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (a), (c) i (d).

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji neostygminy.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanie-

czyszczeń A i B użyć chromatogramu roztworu porównawczego (c).

Retencja względna w porównaniu z neostygminą (czas retencji = ok. 20 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,56; zanieczyszczenie A = ok. 0,61.

Przydatność układu:

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń B i A na chromatogramie roztworu porównawczego (c);
- stosunek sygnału do szumu: nie mniej niż 25 dla pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d).

Obliczenie procentowych zawartości:

- dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia neostygminy w roztworze porównawczym (a);
- współczynnik korekcyjny: powierzchnię pików zanieczyszczenia B pomnożyć przez 0,5.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie B: nie więcej niż 0,01%;
 - zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
 - suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,2%;
 - próg wykazywania: 0,05%; pominąć pik zanieczyszczenia B.
- Siarczany (2.4.13): nie więcej niż 200 µg/g; do wykonania badania użyć roztworu S.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

Popiół siarczany (2.4.14): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,300 g substancji badanej w 150 mL wody OD i dodać 100 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD. Destylować zbierając destylat w 40 mL roztworu kwasu borowego OD (40 g/L) do całkowitej objętości ok. 250 mL w naczyniu zbiorczym. Miareczkować roztwór w naczyniu zbiorczym kwasem solnym (0,1 mol/L) RM, używając 0,25 mL mieszanego roztworu czerwieni metylowej OD jako wskaźnika. Wykonać ślepią próbę.

1 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM odpowiada 33,44 mg metylosiarczany neostygminy ($C_{13}H_{21}N_2O_6S$).

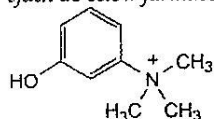
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

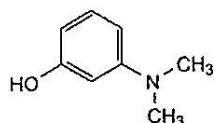
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: B.

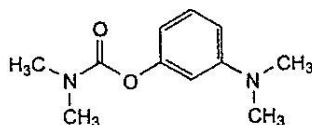
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych): A, C.



A. 3-hydroksy-N,N,N-trimetyloanilinium,



B. 3-(dimetyloamino)fenol,



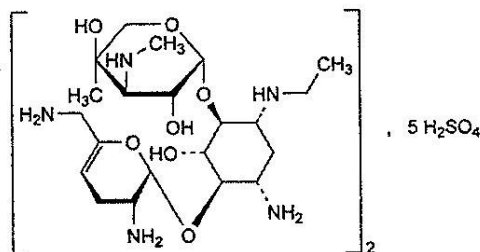
C. 3-(dimetyloamino)fenyl dimetylokarbaminian.

07/2017:1351

NETILMICINI SULFAS

Netylmycyny siarczan

Netilmicin sulfate; Nétilmicine (sulfate de)



$C_{42}H_{72}N_{10}O_{34}S_5$
[56391-57-2]

m.cz. 1442

DEFINICJA

Bis[2-deoksy-6-O-[3-deoksy-4-C-metylo-3-(metyloamino)-β-L-arabinopiranozylo]-4-O-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetradekso-α-D-glicero-heks-4-enopiranozylo)-1-N-etylo-D-streptaminy] pentasiarczan.

Substancja otrzymana syntetycznie z sysomycyny.

Półsyntetyczny produkt pochodzący z produktu fermentacji.

Zawartość: od 95,0% do 102,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub żółtawobiały proszek, bardzo higroskopijny.

Rozpuszczalność: substancja bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie, praktycznie nierozpuszczalna w acetonie i w etanolu (96%).

TOŻSAMOŚĆ

A. Obejrzyć chromatogramy otrzymane w badaniu substancji pokrewnych.

Wyniki: pik główny na chromatogramie roztworu badanego wykazuje czas retencji i wielkość zgodną z pikiem głównym na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

B. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na siarczany (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 0,80 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20,0 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1), a jego absorpcja przy 400 nm (2.2.25) nie jest większa niż 0,08. pH (2.2.3): roztworu S od 3,5 do 5,5.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Wykonać ważenia najszybciej jak to możliwe i natychmiast po otwarciu pojemnika z próbką.

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić zawartość fiołki z siarczanem netylmycyny do oznaczania LC CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL.

BADANIA

Obce składniki. Obce składniki są definiowane jako wszystkie cząstki, które nie są częścią jadu lub zbiorniczka z jadem. Obce składniki są zazwyczaj wykrywane odpowiednią metodą (np. metodą mikroskopową); wartość graniczną zawartości obcych składników należy ustalić na podstawie danych historycznych.

Woda (2.5.12, 2.5.32) lub strata masy po suszeniu (2.2.32). Oznaczyć zawartość wody w wysuszonym materiale; specyfikowane wartości graniczne muszą być poparte analizą serii i danymi stabilności.

PRZECHOWYWANIE

Jady owadów błonkoskrzydłych do otrzymywania alergenów przechowuje się w kontrolowanych warunkach uzasadnionych danymi stabilności.

OZNAKOWANIE

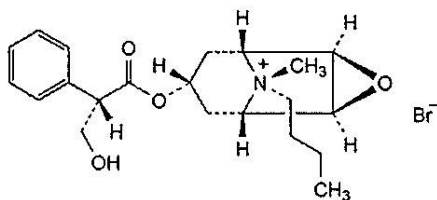
Na etykiecie podać gatunki owada (owadów).

01/2008:0737
zmieniona (6.0)

HYOSCINI BUTYLBROMIDUM (SCOPOLAMINI BUTYLBROMIDUM)

Hioscyny butylobromek (Skopolaminy butylobromek)

Hyoscine butylbromide (Scopolamine butylbromide); Hyoscine (butylbromure d') (Scopolamine (butylbromure de))



$C_{21}H_{30}BrNO_4$
[149-64-4]

m.cz. 440,4

DEFINICJA

(1R,2R,4S,5S,7s,9r)-9-Butylo-7-[[[(2S)-3-hydroksy-2-fenylpropanoilo]oksy]-9-metylo-3-oksa-9-azoniatrycyklo[3.3.1.0^{2,4}]-nonanu bromek.

Zawartość: od 98,0% do 101,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja łatwo rozpuszczalna w wodzie i w chlorku metylenu, dość trudno rozpuszczalna w bezwodnym etanolu.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, C, F.

Tożsamość druga: A, B, D, E, F.

A. Skręcalność optyczna właściwa (patrz „Badania”).

B. Temperatura topnienia (2.2.14): od 139°C do 141°C.

C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: butylobromek hioscyny CSP.

D. Do ok. 1 mg substancji badanej dodać 0,2 mL kwasu azotowego OD i odparować do sucha na łaźni wodnej. Pozostałość rozpuścić w 2 mL acetonu OD i dodać 0,1 mL roztworu (30 g/L)

wodorotlenku potasu OD w metanolu OD. Powstaje fioletowe zabarwienie.

E. Do 5 mL roztworu S (patrz „Badania”) dodać 2 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD. Nie wytrąca się osad.

F. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na bromki (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 1,25 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1) i bezbarwny (2.2.2, metoda II).

pH (2.2.3): roztworu S od 5,5 do 6,5.

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od -18 do -20 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję); do wykonania badania użyć roztworu S.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 50,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 10,0 mL roztworu porównawczego (a) fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 5,0 mg butylobromku hioscyny zanieczyszczenia E CSP w fazie ruchomej, dodać 1,0 mL roztworu badanego i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 50,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,125 m, średnica wewnętrzna 4,0 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi OD (4 µm);
- temperatura: 25 ± 1°C.

Faza ruchoma: rozpuścić 5,8 g dodecylosiarczanu sodu OD w mieszaninie 410 mL acetonitrylu OD i 605 mL roztworu diwodorofosforanu potasu OD (7,0 g/L), uprzednio doprowadzonego kwasem fosforowym OD (0,58 g/L) do pH 3,3.

Szybkość przepływu: 2,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 210 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Czas analizy: 3,5-krotność czasu retencji butylohioscyny.

Retencja względna w porównaniu z butylohioscyną (czas retencji = ok. 7,0 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,1; zanieczyszczenie A = ok. 0,36; zanieczyszczenie C = ok. 0,40; zanieczyszczenie D = ok. 0,7; zanieczyszczenie E = ok. 0,8; zanieczyszczenie F = ok. 0,9; zanieczyszczenie G = ok. 3,0.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami butylohioscyny i zanieczyszczenia E;
- współczynnik symetrii: nie więcej niż 2,5 dla pików butylohioscyny.

Wartości graniczne:

- współczynniki korekcyjne: dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie B = 0,3; zanieczyszczenie G = 0,6;
- zanieczyszczenia B, C, D, E, F, G: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- zanieczyszczenie A: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,1%);
- każde inne zanieczyszczenie: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,1%);

- *suma zanieczyszczeń*: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,4%); pominąć pik jonu bromkowego, który pojawia się blisko pików rozpuszczalnika;
- *wartość graniczna pominięcia*: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 2,5%; po suszeniu 0,500 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 0,5 g substancji badanej.

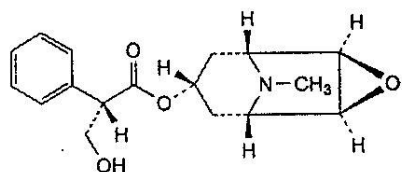
ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,400 g substancji badanej w 50 mL wody OD. Miareczkować roztworem azotanu srebra (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20), używając srebrnej elektrody wskaźnikowej i chlorosrebrowej elektrody odniesienia.

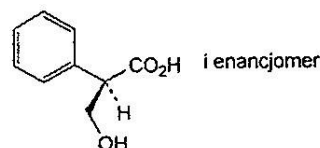
1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 44,04 mg butylobromku hioscyny ($C_{21}H_{30}BrNO_4$).

ZANIECZYSZCZENIA

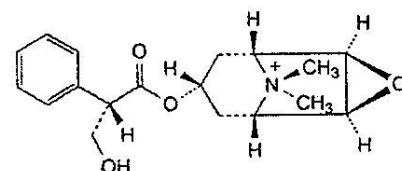
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E, F, G.



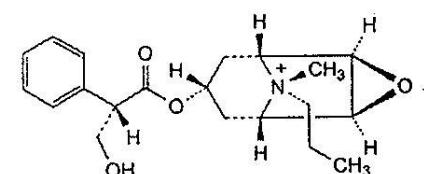
A. (1R,2R,4S,5S,7s)-9-metylo-3-oksa-9-azatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]-non-7-ylu (2S)-3-hydroksy-2-fenylpropanian (hioscyna),



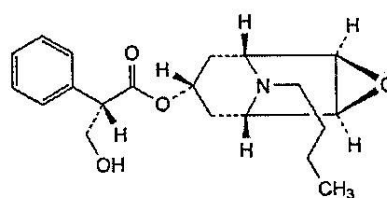
B. kwas (2R,3S)-3-hydroksy-2-fenylpropanowy (kwas DL-tropowy),



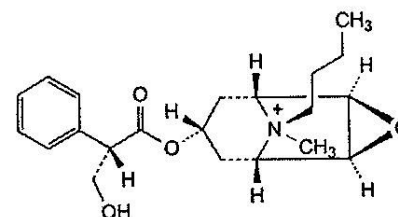
C. (1R,2R,4S,5S,7s)-7-[[[(2S)-3-hydroksy-2-fenylpropanoilo]oksy]-9,9-dimetylo-3-oksa-9-azoniatriklo[3.3.1.0^{2,4}]]nonan (metylohioscyna),



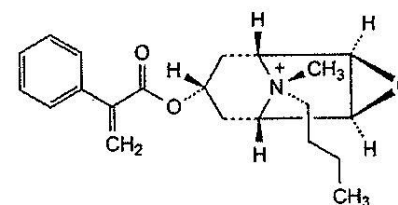
D. (1R,2R,4S,5S,7s,9r)-7-[[[(2S)-3-hydroksy-2-fenylpropanoilo]oksy]-9-metylo-9-propylo-3-oksa-9-azoniatriklo[3.3.1.0^{2,4}]]nonan (propylohioscyna),



E. (1R,2R,4S,5S,7s)-9-butylo-3-oksa-9-azatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]-nonan-7-ylu (2S)-3-hydroksy-2-fenylpropanian (N-butylohioscyna),



F. (1R,2R,4S,5S,7s,9s)-9-butylo-7-[[[(2S)-3-hydroksy-2-fenylpropanoilo]oksy]-9-metylo-3-oksa-9-azoniatriklo[3.3.1.0^{2,4}]]nonan,



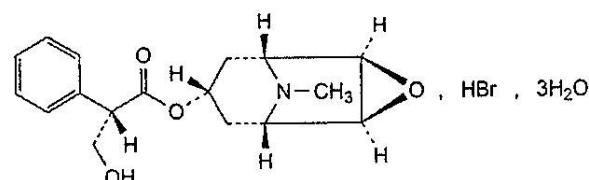
G. (1R,2R,4S,5S,7s,9r)-9-butylo-9-metylo-7-[[[(2-fenylprop-2-enoilo]oksy]-3-oksa-9-azoniatriklo[3.3.1.0^{2,4}]]nonan (apo-N-butylohioscyna),

01/2008:0106

HYOSCINI HYDROBROMIDUM (SCOPOLAMINI HYDROBROMIDUM)

Hioscyny bromowodorek (Skopolaminy bromowodorek)

Hyoscine hydrobromide (Scopolamine hydrobromide); Hyoscine (bromhydrate de) (Scopolamine (bromhydrate de))



$C_{17}H_{23}BrNO_4 \cdot 3H_2O$
[6533-68-2]

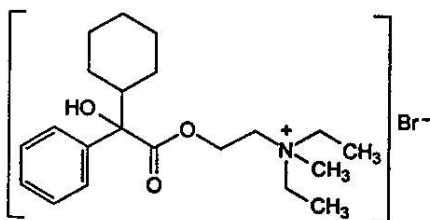
m.cz. 438,3

DEFINICJA

(1R,2R,4S,5S,7s)-9-Metylo-3-oksa-9-azatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]-non-7-ylu (2S)-3-hydroksy-2-fenylpropanianu bromowodorek, trójwodny.

OXYPHENONII BROMIDUM OKSYFENONIOWY BROMEK

Nazwa chemiczna: 2-[(Cykloheksylohydroksyfenylo)aceto-
ksy]-etylo-N,N-dietylo-N-metyloamoni-
owy bromek



$C_{21}H_{34}BrNO_3$

m.cz. 428,41

Zawartość bromku oksyfenoniowego, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Białe, drobnokrystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 189°C do 191°C (str. 53¹).

Rozpuszczalność. Substancja łatwo rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD i w wodzie, trudno rozpuszcza się w eterze etylowym OD.

pH roztworu substancji o stężeniu 10 mg/ml od 5,5 do 6,5 (str. 58¹).

Widmo absorpcyjne

Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93^{1b}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,10 g substancji w 2 ml wody, dodać 2 ml roztworu wodoroftalanu potasu (3 g/l) OD, 2 ml roztworu węglanu sodu (2 g/l) OD i 1 ml roztworu błękitu bromofenolowego OD; powstaje ciemnoniebieskie zabarwienie, które powinno utrzymać się 4 h.

2. Rozpuścić 0,2 g substancji w 10 ml wody, dodać 10 ml kwasu solnego (281 g/l) OD, roztwór ogrzewać, utrzymując we wrzeniu do chwili zmętnienia, ochłodzić, wydzielony osad odsączyć, przekrystalizować z metanolu OD i wysuszyć; temp. topnienia powstałego kwasu fenylcykloheksylohydroksyocetowego od 167°C do 169°C (str. 53¹).

3. Substancja wykazuje reakcje na bromki (str. 36¹).

Czystość

1. Siarczianów nie więcej niż 0,02%; do wykonania próby użyć 0,25 g substancji (str. 41^{1b}).

2. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 20 µg/g; do wykonania próby metodą III użyć 0,5 g substancji (str. 42^{1b}).

3. Strata masy po suszeniu nie większa niż 0,5% (str. 63^{1b}).
4. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39^{1b}).
5. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{1b}).

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy OD

Faza ruchoma: propan-1-ol OD - woda (1:1)

Nanieść po 10 µl roztworu substancji w etanolu (760 g/l) OD o stężeniach: 50 mg/ml (roztwór A) i 50 µg/ml (roztwór A₁). Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i wywołać roztworem jodoplatynianu potasu OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu A₁ (0,1%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 30 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 5 ml bezwodnika kwasu octowego OD i miareczkować potencjometrycznie kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM (str. 90¹).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 42,84 mg bromku oksyfenoniowego ($C_{21}H_{34}BrNO_3$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Rozkurczające mięśnie gładkie przewodu pokarmowego.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,005–0,01	0,015–0,02
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02	0,06

OXYPHENONII BROMIDUM

Zawartość wg FP IV

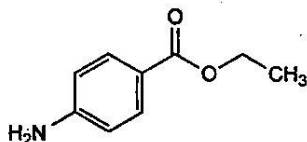
Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji, rozpuścić w 15 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 5 ml bezwodnika octowego, 5 ml octanu rtęci(II), 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 0,04284 g bromku oksyfenoniowego ($C_{21}H_{34}BrNO_3$).

BENZOCAINUM* BENZOKAINA

Benzocaine, Benzocaïne

Nazwa chemiczna: 4-Aminobenzoesan etylu



$C_9H_{11}NO_2$

m.cz. 165,19

* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

Zawartość benzokainy, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Białe, krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy.

Temperatura topnienia od 89°C do 92°C (str. 53⁴).

Rozpuszczalność. Substancja łatwo rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD i eterze etylowym OD, bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie.

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w etanolu (760 g/l) OD, zawierający 0,6 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 293 nm ($\alpha_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 1270) i minimum przy ok. 242 nm (str. 92¹¹).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksimum tylko przy tych długościach fali, przy których maksimum wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93¹¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 10 mg substancji w 2 ml etanolu (760 g/l) OD, dodać 0,5 ml odczynnika Ehrlicha OD; powstaje pomarańczowy osad.

2. Ogrzewać 5 min 0,1 g substancji z 2 ml roztworu wodorotlenku sodu (175 g/l) OD i dodawać kroplami roztworu jodu w roztworze jodku potasu OD do trwałego, żółtego zabarwienia; wydziela się zapach jodoformu.

3. 2 ml etanolowego roztworu substancji (0,5 mg/ml) wykazuje reakcje na pierwszorzędowe aminy aromatyczne (str. 35¹).

Czystość

1. Roztwór 1 g substancji w 20 ml etanolu (760 g/l) OD powinien być przezroczysty (str. 60¹¹) i bezbarwny (metoda II) (str. 61¹).

2. Rozpuścić 0,5 g substancji w 10 ml etanolu (760 g/l) OD, uprzednio zobojętnionego po dodaniu 0,05 ml roztworu fenoloftaleiny OD, dodać 10 ml świeżo przygotowanej i ochłodzonej wody; roztwór powinien pozostać bezbarwny. Następnie miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,01 mol/l) RM do zmiany zabarwienia; do zobojętnienia nie powinno zużyć się więcej niż 0,5 ml roztworu mianowanego (zasadowość lub kwasowość).

3. Strata masy po suszeniu 18 h nad pięciotlenkiem fosforu OD, przy ciśnieniu nie wyższym niż 18 hPa (15 mm Hg), nie większa niż 0,5% (str. 63¹¹).

4. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39¹¹).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 10 ml kwasu solnego (281 g/l) OD, dodać 50 ml wody, oziębic, dodać 25 g lodu i powoli miareczkować roztworem azotynu sodu (0,1 mol/l) RM do niebieskiego zabarwienia papierka jodokrobiewego OD.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90¹).

1 ml roztworu azotynu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 16,52 mg benzokainy ($C_9H_{11}NO_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Miejscowo znieczulające.

Dawki zwykle stosowane

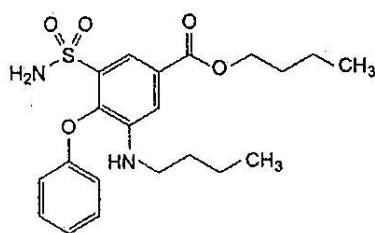
Zewnętrznie (roztwór)
(maść)

Jednorazowa Dobowa

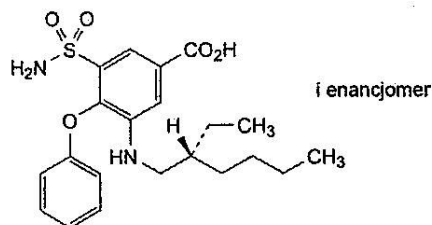
1,0%–3,0%
do 10,0%

UWAGA !

Koniec miareczkowania stwierdzamy, gdy następną kroplą pobrana po upływie minuty, da również niebieskie zabarwienie.



C. butyl 3-(butylamino)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoatan,

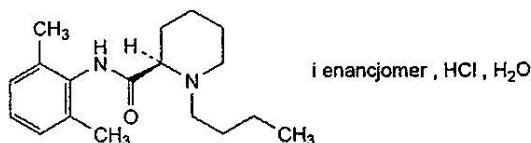


D. kwas 3-[[[(2R)-2-etyloheksylo]amino]-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesowy.

01/2017:0541

BUPIVACAINI HYDROCHLORIDUM

Bupiwakainy chlorowodorek

Bupivacaine hydrochloride; Bupivacaïne (chlorhydrate de)C₁₈H₂₉ClN₃O₂ · H₂O
[73360-54-0]

m.cz. 342,9

DEFINICJA

(2R)-1-Butylo-N-(2,6-dimetylofenylo)piperidyno-2-karboksamidu chlorowodorek, jednowodny.

Zawartość: od 98,5% do 101,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy.

Rozpuszczalność: substancja rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w etanolu (96%).

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, D, E.

Tożsamość druga: B, C, D, E.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek bupiwakainy CSP.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 25 mg chlorowodoru bupiwakainy CSP w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Płytki: płytka TLC z żelem krzemionkowym G OD.

Faza ruchoma: stężony wodorotlenek amonowy OD, metanol OD (0,1:100 V/V).

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 10 cm.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: spryskać rozcieńczonym roztworem jodobizmutanu potasu OD.

Wyniki: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie, zabarwienie i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego.

C. Rozpuścić 0,1 g substancji badanej w 10 mL wody OD, dodać 2 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD i wytrząsnąć 2 porcjami, każda po 15 mL eteru 1,1-dimetyloetylometylowego OD. Wysuszyć połączone górne warstwy nad bezwodnym siarczanem sodu OD i przesączyć. Odparować przesącz, pozostałość poddać rekrytalizacji z etanolem (90% V/V) OD i wysuszyć pod zmniejszonym ciśnieniem. Kryształy topią się (2.2.14) w temperaturze od 105°C do 108°C.

D. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

E. Skręcalność optyczna (patrz „Badania”).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1) i bezbarwny (2.2.2, metoda II).

Kwasowość lub zasadowość. Do 10 mL roztworu S dodać 0,2 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM; pH (2.2.3) jest nie mniejsze niż 4,7. Dodać 0,4 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM; pH jest nie większe niż 4,7.

Skręcalność optyczna (2.2.7): od -0,10° do +0,10°.

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20,0 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia gazowa (2.2.28).

Roztwór wzorca wewnętrznego. Rozpuścić 25 mg behenianu metylu OD w chlorku metylenu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 500 mL.

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w 2,5 mL wody OD, dodać 2,5 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD i ekstrahować 2 porcjami, każda po 5 mL roztworu wzorca wewnętrznego. Przesączyć dolną warstwę.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 10 mg substancji badanej, 10 mg bupiwakainy zanieczyszczenia B CSP i 10 mg bupiwakainy zanieczyszczenia E CSP w 2,5 mL wody OD, dodać 2,5 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD i ekstrahować 2 porcjami, każda po 5 mL roztworu wzorca wewnętrznego. Przesączyć dolną warstwę i uzupełnić roztworem wzorca wewnętrznego do 20 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego roztworem wzorca wewnętrznego do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 5,0 mL roztworu porównawczego (b) roztworem wzorca wewnętrznego do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Uzupełnić 1,0 mL roztworu porównawczego (b) roztworem wzorca wewnętrznego do 10,0 mL.

Kolumna:

- materiał: stopiona krzemionka;
- wymiary: długość 30 m, średnica wewnętrzna 0,32 mm;
- faza nieruchoma: poli(dimetylo)(difenyl)siloksan OD (grubość warstwy 0,25 µm).

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Szybkość przepływu: 2,5 mL/min.

Stosunek strumienia dzielonego: 1:12.

Temperatura:

	Czas (min)	Temperatura (°C)
Kolumna	0	180
	0 – 10	180 → 230
	10 – 15	230
Dozownik próbkki		250
Detektor		250

Detekcja: płomieniowo-jonizacyjna.

Wprowadzenie: 1 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń B i E użyć chromatogramu roztworu porównawczego (a).

Retencja względna w porównaniu z bupiwakainą (czas retencji = ok. 10 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,7; zanieczyszczenie E = ok. 1,1; wzorec wewnętrzny = ok. 1,4.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 3,0 pomiędzy pikami bupiwakainy i zanieczyszczenia E.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie B: obliczyć stosunek (R_1) powierzchni pików głównego do powierzchni pików wzorca wewnętrznego na chromatogramie roztworu porównawczego (c); z chromatogramu roztworu badanego obliczyć stosunek powierzchni pików zanieczyszczenia B do powierzchni pików wzorca wewnętrznego: stosunek ten nie jest większy niż R_1 (0,5%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: obliczyć stosunek (R_2) powierzchni pików głównego do powierzchni pików wzorca wewnętrznego na chromatogramie roztworu porównawczego (d); z chromatogramu roztworu badanego obliczyć dla każdego zanieczyszczenia stosunek powierzchni każdego pików, oprócz pików głównego, pików zanieczyszczenia B i pików wzorca wewnętrznego, do powierzchni pików wzorca wewnętrznego: stosunek ten nie jest większy niż R_2 (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: obliczyć stosunek (R_3) powierzchni pików głównego do powierzchni pików wzorca wewnętrznego na chromatogramie roztworu porównawczego (b); z chromatogramu roztworu badanego obliczyć stosunek sumy powierzchni wszystkich pików, poza pikami głównymi i pikami wzorca wewnętrznego, do powierzchni pików wzorca wewnętrznego: stosunek ten nie jest większy niż R_3 (1,0%);
- wartość graniczna pominięcia: stosunek mniejszy niż 0,05-krotność R_3 (0,05%).

Zanieczyszczenie F. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem.

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ruchomą A do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5,0 mg bupiwakainy zanieczyszczenia F CSP w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ruchomą A do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą A do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą A do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 20 mg benzoesanu metylu OD i 25 mg bupiwakainy zanieczyszczenia F CSP w fazie ruchomej A, i uzupełnić fazą ruchomą A do 50,0 mL. Uzupełnić 3,0 mL roztworu fazą ruchomą A do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą A do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm).

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: rozpuścić 0,23 g jednowodnego diwodorofosforanu sodu OD i 3,626 g dwuwodnego wodorofosforanu disodu OD w wodzie OD, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1000 mL, zmieszać równe objętości tego roztworu (pH 8,0) i acetonitrylu OD;
- faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 10	100	0
10 – 15	100 → 80	0 → 20
15 – 25	80	20

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 240 nm.

Wprowadzenie: 50 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczenia F użyć chromatogramu roztworu porównawczego (a).

Retencja względna w porównaniu z bupiwakainą (czas retencji = ok. 20 min): zanieczyszczenie F = ok. 0,3; benzoesan metylu = ok. 0,4.

Przydatność układu:

- rozdzielczość: nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia F i benzoesanu metylu na chromatogramie roztworu porównawczego (b);
- stosunek sygnału do szumu: nie mniej niż 40 dla pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Wartość graniczna:

- zanieczyszczenie F: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (10 µg/g).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): od 4,5% do 6,0%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w mieszaninie 20 mL wody OD i 25 mL etanolu (96%) OD. Dodać 5,0 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM. Wykonać miareczkowanie potencjometryczne (2.2.20) etanolem roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM. Odczytać objętość dodaną pomiędzy 2 punktami przegięcia.

1 mL etanolowego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 32,49 mg bezwodnego chlorowodoru bupiwakainy ($C_{18}H_{29}ClN_2O$).

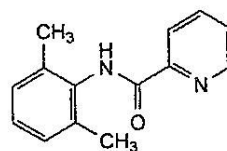
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

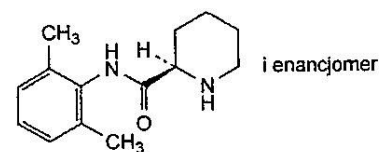
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: B, F.

Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych): A, C, D, E.



A. N-(2,6-dimetylofenylo)pirydyno-2-karboksamid,

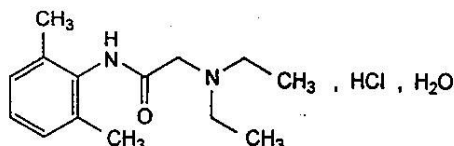


B. (2RS)-N-(2,6-dimetylofenylo)piperidyno-2-karboksamid,

LIDOCAINI HYDROCHLORIDUM* LIDOKAINY CHLOROWODOREK

Lidocaine hydrochloride, Lidocaïne (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: 2-Dietyloamino-2',6'-dimetyloacetanilid, chlorowodorek, jednowodny



$C_{14}H_{23}ClN_2O, H_2O$

m.cz. 288,82

Zawartość chlorowodoru lidokainy, w przeliczeniu na bezwodną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Biały, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 74°C do 79°C; oznaczona bez uprzedniego suszenia (str. 53¹).

Rozpuszczalność. Substancja bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD, praktycznie nie rozpuszcza się w eterze etylowym OD.

pH roztworu substancji o stężeniu 5 mg/ml od 4,0 do 5,5 (str. 58¹).

Widmo absorpcyjne

Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,2 g substancji w 10 ml wody i dodać 10 ml roztworu kwasu pikrynowego (10 g/l) OD. Osad odsączyć, przemyć wodą, porcjami po 3 ml, wysuszyć w temp. od 100°C do 105°C; temp. topnienia ok. 230°C (str. 53¹).

2. Rozpuścić 0,5 g substancji w 10 ml wody, dodać 1 ml roztworu wodorotlenku sodu (110 g/l) OD, osad odsączyć i przemyć wodą do reakcji obojętnej (papierek uniwersalny). Rozpuścić 0,1 g osadu w 0,5 ml etanolu (760 g/l) OD, dodać 0,5 ml roztworu chlorku kobaltu(II) (20 g/l) OD i zmieszać; po ok. 2 min powstaje jasnozielony osad.

3. Do 5 mg substancji dodać 0,5 ml kwasu azotowego (1,334 kg/l) OD, odparować na łaźni wodnej i ochłodzić. Pozostałość rozpuścić w 5 ml acetonu OD, dodać 0,2 ml etanolowego roztworu wodorotlenku potasu (30 g/l) OD; powstaje zielone zabarwienie roztworu.

4. Substancja wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36¹).

Czystość

1. Roztwór 0,25 g substancji w 5 ml wody powinien być przezroczysty (str. 60¹) i bezbarwny (metoda II) (str. 61¹).

2. 2,6-Dimetyloaniliny nie więcej niż 0,01%; rozpuścić 0,25 g substancji w metanolu OD i uzupełnić nim do 10,0 ml (roztwór A). Rozpuścić 50 mg 2,6-dimetyloaniliny OD w metanolu OD i uzupełnić do 100,0 ml; uzupełnić 1,0 ml roztworu metanolem OD do 100,0 ml (roztwór B).

Do trzech probówek odmierzyć: do pierwszej 2 ml roztworu A (roztwór A₁), do drugiej 1 ml roztworu B i 1 ml metanolu OD (roztwór B₁), do trzeciej 2 ml metanolu OD (roztwór C). Do każdej probówki dodać 1 ml świeżo przygotowanego metanolowego roztworu dimetyloaminobenzaldehydu (10 mg/ml) OD, 2 ml kwasu octowego (1,02 kg/l) OD i pozostawić 10 min w temp. pokojowej. Intensywność żółtego zabarwienia roztworu A₁ powinna zawierać się między zabarwieniem roztworów B₁ i C.

3. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 5 µg/g; do wykonania próby metodą I użyć 2 g substancji (str. 42¹).

4. Wody nie mniej niż 5,5% i nie więcej niż 7,0%; do wykonania oznaczenia odczynnikiem K. Fischera OD użyć ok. 0,5 g substancji (str. 47¹).

5. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39¹).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,22 g substancji, rozpuścić w 50 ml etanolu (760 g/l) OD, dodać 5,0 ml kwasu solnego (0,01 mol/l) RM i miareczkować potencjometrycznie roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) (str. 90¹). W obliczeniach uwzględnić objętość roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM zużytej między dwoma skokami potencjału.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 27,08 mg bezwodnego chlorowodoru lidokainy (C₁₄H₂₃ClN₂O).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwwarytmiczne, *miejscowo znieczulające.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,05–0,1	
Dożylnie (we wlewie)	0,05–0,1	0,4
Do znieczuleń:		
infiltracyjnych – roztwór	0,25%–0,5%	
przewodowych – roztwór	1,0%–2,0%	
*Zewnętrznie na błony śluzowe – roztwór	1,0%–4,0%	

Dawki maksymalne	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,2	0,4
Dożylnie (we wlewie)	0,25	1,0
Do znieczuleń:		
infiltracyjnych – roztwór	0,25%–0,5%	
przewodowych – roztwór	1,0%–2,0%	
*Zewnętrznie na błony śluzowe – roztwór	1,0%–4,0%	

LIDOCAINI HYDROCHLORIDUM

Zawartość wg FP V

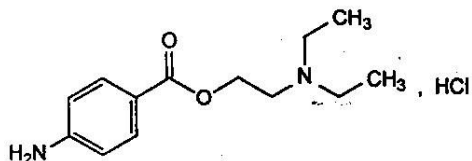
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji, rozpuścić w 30 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 5 ml bezwodnika kwasu octowego OD, 5 ml roztworu octanu rtęci(II) OD, 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 27,08 mg bezwodnego chlorowodoru lidokainy (C₁₄H₂₂N₂O, HCl).

* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

PROCAINI HYDROCHLORIDUM PROKAINY CHLOROWODOREK

Procaine hydrochloride, Procaine (chlorhydrate de)
Nazwa chemiczna: 2-Dietyloaminoetylu 4-aminobenzoosan,
chlorowodorek



$C_{13}H_{21}ClN_2O_2$

m.cz. 272,77

Zawartość chlorowodoru prokainy, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Bezbarwne kryształy lub biały, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 154°C do 158°C (str. 53¹).

Rozpuszczalność. Substancja bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w etanolu (760 g/l) OD, praktycznie nie rozpuszcza się w eterze etylowym OD.

pH roztworu substancji o stężeniu 25 mg/ml od 5,0 do 6,5 (str. 58¹).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w wodzie, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 290 nm ($a_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 690) (str. 92¹¹).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93¹¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,05 g substancji w 5 ml wody, dodać 0,25 ml kwasu siarkowego (107 g/l) OD i 0,1 ml roztworu nadmanganianu potasu (3,2 g/l) OD; powstaje fioletowe zabarwienie, szybko znikające.

2. Rozpuścić 0,15 g substancji w 5 ml wody, dodać 0,15 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, 0,1 ml roztworu azotynu sodu (100 g/l) OD, zmieszać i dodać 0,5 ml alkalicznego roztworu 2-naftolu OD; powstaje czerwony osad.

3. Substancja wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36¹).

Czystość

1. Rozpuścić 0,5 g substancji w wodzie i uzupełnić do 10 ml; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60¹¹) i bezbarwny (metoda II) (str. 61¹).

2. Rozpuścić 0,5 g substancji w 5 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZZ 3 (str. 61¹).

3. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 20 µg/g; do wykonania próby metodą III użyć 0,5 g substancji (str. 42¹¹).

4. Strata masy po suszeniu nie większa niż 1,0% (str. 63¹¹).

5. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,15% (str. 39¹¹).

6. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹¹)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: eter dibutylový OD – heksan OD – kwas octowy (1,05 kg/l) OD (20:4:1)

Nanieść po 5 µl roztworów: substancji 0,1 g/ml (roztwór A) i kwasu 4-aminobenzoowego 50 µg/ml (roztwór B).

Chromatogram suszyć 10 min w temp. 105°C i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama na chromatogramie roztworu B.

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji, rozpuścić w 50 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, dodać 0,1 g bromku potasu OD, ochłodzić do temp. 15°C i miareczkować potencjometrycznie roztworem azotynu sodu (0,1 mol/l) RM, używając elektrody platynowej i grafitowej (str. 90¹).

1 ml roztworu azotynu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 27,28 mg chlorowodoru prokainy ($C_{13}H_{21}ClN_2O_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Miejscowo znieczulające.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Lędzwiowo	Roztwory:	2,0%–4,0%
Domięśniowo		1,0%–2,0%
Dożylnie		0,1%–1,0%
Nasiękowo		0,25%–0,5%
Przewodowo		1,0%–2,0%
Zewnątrzoponowo		1,0%–4,0%

Dawki maksymalne

Lędzwiowo	0,8
Domięśniowo	2,0
Dożylnie	0,5
Nasiękowo	0,5
Przewodowo	0,6
Zewnątrzoponowo	0,6

PROCAINI HYDROCHLORIDI INIECTIO

ROZTWÓR CHLOROWODORKU PROKAINY DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem chlorowodoru prokainy w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość chlorowodoru prokainy ($C_{13}H_{21}ClN_2O_2$ – m.cz. 272,77) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Iniectionabilia* (str. 173¹¹).

Postać i właściwości. Bezbarwny lub prawie bezbarwny, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 3,0 do 5,5 (str. 58¹).

Zawartość

Odmierzyć objętość preparatu, odpowiadającą ok. 20 mg chlorowodoru prokainy i uzupełnić wodą do 100,0 ml. Uzupełnić 5,0 ml roztworu wodą do 100,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 290 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodoru prokainy ($C_{13}H_{21}ClN_2O_2$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\%}^{1\text{cm}} = 690$.

Jałowość

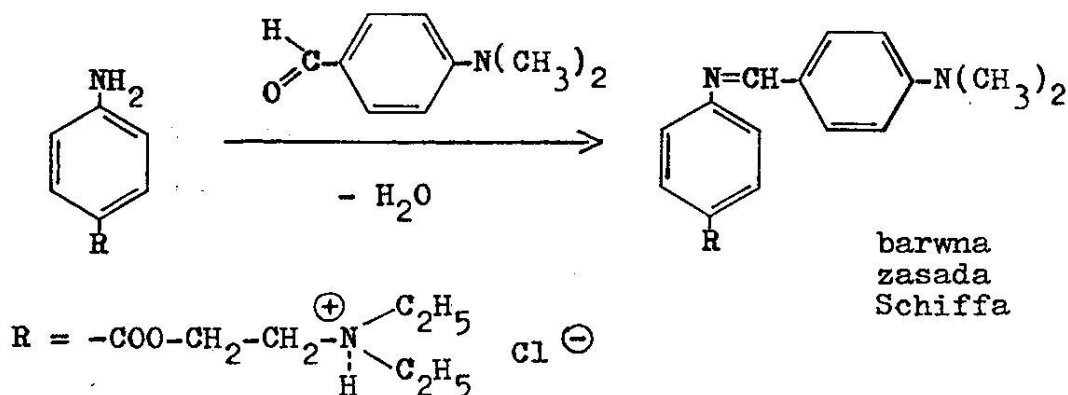
Badanie wykonać wg monografii „Badanie jałowości” (str. 114¹).

PROKAINY CHLOROWODOREKWykonanie oznaczenia kolorymetrycznego.

Odważyć próbkę ok. 0,025 g chlorowodoru prokainy do kolby miarowej o poj. 100 ml. Rozpuścić w 50 ml wody, rozcieńczyć do 100 ml i zmieszać.

(pH=2) Odmierzyć 4 ml tego roztworu do kolby miarowej na 100 ml. Do drugiej kolby poj. 100 ml dodać 2 ml ściśle 0,05% wzorcowego chlorowodoru prokainy w wodzie. Do każdej z tych dwu kolb dodać 50 ml buforu (otrzymanego przez zmieszanie 11,9 ml 0,2 M HCl i 88,1 ml 0,2 M KCl) i następnie dodać 5 ml świeżo przygotowanego 1% roztworu aldehydu p-dimetyloaminobenzoesowego w 95° etanolu, uzupełnić wodą do kreski i zmieszać.

Dokonać pomiaru absorbancji każdego roztworu przy długości fali 454 nm w warstwie o grubości 1 cm, porównując w każdym przypadku ze ślepą próbą.



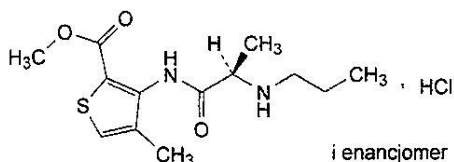
01/2017:1688

BADANIA

ARTICAINI HYDROCHLORIDUM

Artykainy chlorowodorek

Articaine hydrochloride; Articaine (chlorhydrate d')

C₁₃H₂₁ClN₂O₃S
[23964-57-0]

m.cz. 320,8

DEFINICJA

Metylu 4-metylo-3-[[[(2RS)-2-(propyloamino)propanoilo]amino]tiofeno-2-karboksylanu chlorowodorek.

Zawartość: od 98,5% do 101,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja łatwo rozpuszczalna w wodzie i w etanolu (96%).

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, D.

Tożsamość druga: A, C, D.

A. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w kwasie solnym OD (1 g/L) i uzupełnić takim samym kwasem do 100,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL roztworu kwasem solnym OD (1 g/L) do 100,0 mL. Roztwór badany spektrofotometrycznie w zakresie od 200 nm do 350 nm (2.2.25) wykazuje maksimum absorpcji przy 272 nm. Absorbancja właściwa w maksimum wynosi od 290 do 320.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: umieścić kroplami 20 µL roztworu badanego na 300 mg pastylkach.

Roztwór badany. Rozpuścić 0,1 g substancji badanej w 5 mL wody OD, dodać 3 mL nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu OD i wytrząsać 2 porcjami, każda po 2 mL chlorku metylenu OD. Połączone warstwy chlorku metylenu uzupełnić chlorkiem metylenu OD do 5,0 mL i osuszyć bezwodnym siarczanem sodu OD.

Porównanie: chlorowodorek artykainy CSP.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 20 mg substancji badanej w 5 mL etanolu (96%) OD.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 20 mg chlorowodoru artykainy CSP w 5 mL etanolu (96%) OD.

Płytki: płytka TLC z żelem krzemionkowym F₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: trietyloamina OD, octan etylu OD, heptan OD (10:35:65 V/V/V).

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 15 cm.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: obejrzeć w nadfiolecie przy 254 nm.

Wyniki: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego.

D. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

Roztwór S. Rozpuścić 0,50 g substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BZ₆ (2.2.2, metoda I).

pH (2.2.3): od 4,2 do 5,2.

Rozpuścić 0,20 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20,0 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 10,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5,0 mg artykainy zanieczyszczenia A CSP i 2,5 mg artykainy zanieczyszczenia E CSP w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą do 50,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: kulisty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm);
- temperatura: 45°C.

Faza ruchoma: zmieszać 25 objętości acetonitrylu OD i 75 objętości roztworu przygotowanego następująco: rozpuścić 2,02 g heptanosulfonianu sodu OD i 4,08 g diwodorofosforanu potasu OD w wodzie OD, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1000 mL. Doprowadzić kwasem fosforowym OD do pH 2,0.

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 276 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Czas analizy: 5-krotność czasu retencji artykainy.

Retencja względna w porównaniu z artykainą (czas retencji = ok. 9 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,8; zanieczyszczenie E = ok. 0,86.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,2 pomiędzy pikami zanieczyszczeń A i E.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż powierzchnia odpowiadająca jego pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,2%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń innych niż A: nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 5 h w suszarce w temp. 105°C.

Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w mieszaninie 5,0 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (96%) OD. Miareczkować potencjometrycznie (2.2.20) roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM. Odczytać objętość dodaną pomiędzy 2 punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 32,08 mg chlorowodoru artykainy ($C_{13}H_{21}ClN_2O_3S$).

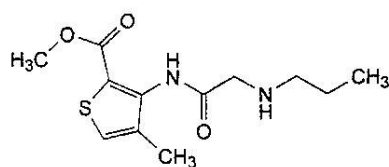
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

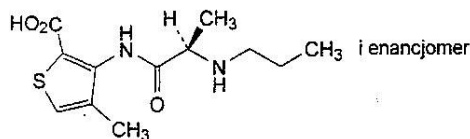
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A.

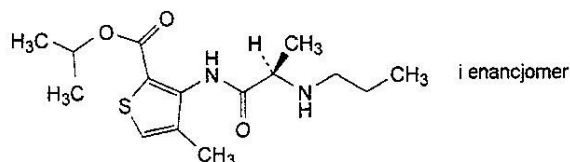
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślonych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych): B, C, D, E, F, G, H, I, J.



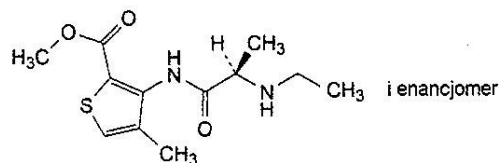
A. metylu 4-metylo-3-[[2-(propylamino)acetyl]amino]-tiofeno-2-karboksylan (acetamidoartykaina),



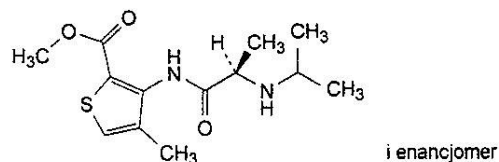
B. kwas 4-metylo-3-[[2-(propylamino)propanoilo]amino]tiofeno-2-karboksylowy (kwas artykainowy),



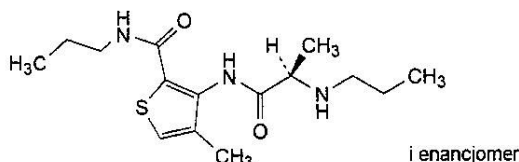
C. 1-metyloetylu 4-metylo-3-[[2-(propylamino)propanoilo]amino]tiofeno-2-karboksylan (ester izopropylowy artykainy),



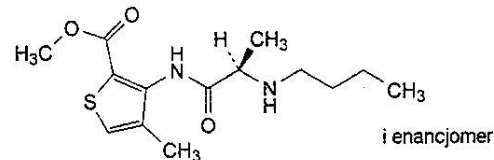
D. metylu 3-[[2-(etyloamino)propanoilo]amino]-4-metylotiofeno-2-karboksylan (etyloartykaina),



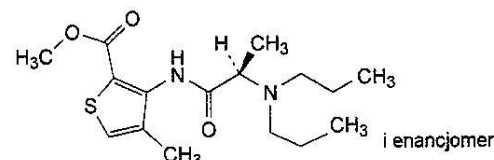
E. metylu 4-metylo-3-[[2-[(1-metyloetylo)amino]propanoilo]amino]tiofeno-2-karboksylan (izopropylartykaina),



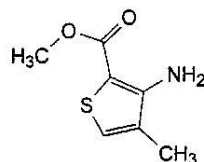
F. 4-metylo-N-propylo-3-[[2-(2RS)-2-(propylamino)propanoilo]amino]tiofeno-2-karboksamid (kwasu artykainowego propionamid),



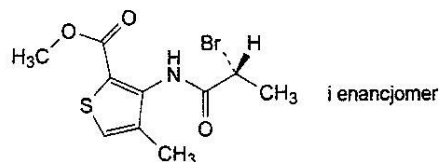
G. metylu 3-[[2-(2RS)-2-(butylamino)propanoilo]amino]-4-metylotiofeno-2-karboksylan (butylartykaina),



H. metylu 3-[[2-(2RS)-2-(dipropylamino)propanoilo]amino]-4-metylotiofeno-2-karboksylan (dipropylartykaina),



I. metylu 3-amino-4-metylotiofeno-2-karboksylan (3-aminoartykaina),



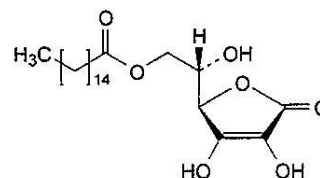
J. metylu 3-[[2-(2RS)-2-bromopropanoilo]amino]-4-metylotiofeno-2-karboksylan (związek bromu).

01/2017:0807

ASCORBYLIS PALMITAS

Askorbylu palmitynian

Ascorbyl palmitate; Ascorbyle (palmitate d')



$C_{22}H_{38}O_7$
[137-66-6]

m.cz. 414,5